

IMPACTO NUTRICIONAL DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS



Autor: Marta Salazar González

Tutor: Pedro José Robledo Saenz

Tutor universitario: M° Puy Rubio Ferraz

Centro: UdL Facultad de Medicina

Fecha: 2014-2015

IMPACTO NUTRICIONAL DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Trabajo final de Grado presentado por: Marta
Salazar González

Tutorizado por: Pedro José Robledo Saenz

Tutor universitario: M^a Puy Rubio Ferraz

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	6
2.	RESUM	7
3.	ABSTRACT.....	8
4.	ANTECEDENTES.....	9
4.1	Nutrición y cáncer.....	9
4.2	Diferencia entre quimioterapia y terapia biológica	11
4.3	Historia terapia biológica.....	13
4.4	Mecanismos de acción y usos clínicos de los anticuerpos monoclonales	15
4.5	Desnutrición y terapia biológica	16
5.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	24
6.	METODOLOGÍA	26
7.	RESULTADOS.....	29
7.1	Clasificación de los pacientes por sexo y tumor	29
7.2	Clasificación de los fármacos empleados según su indicación	30
7.3	Valores antropométricos medios.....	32
7.4	Efectos secundarios directos	34
7.5	Porcentaje de toxicidades según las afectaciones	35
7.6	Porcentaje de pacientes según los efectos metabólicos.....	36
8.	DISCUSIÓN	38
9.	CONCLUSIONES	43
10.	BIBLIOGRAFIA	44
11.	ANEXOS	49
11.1.	ANEXO 1	50

11.2. ANEXO 2.....	58
11.3. ANEXO 3.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tumores más incidentes en España 2014 por sexos. Tabla proporcionada por la SEOM.	10
Tabla 2. Listado y resumen de fármacos empleados en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid para terapia biológica. Marzo – Abril 201.....	19
Tabla 3. Tabla de indicaciones para los fármacos del artículo “ <i>Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer</i> ”. Proporcionada por el mismo artículo	21
Tabla 4. Resultados del artículo “Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer”. Resultados de efectos nutricionales y metabólicos adversos. Tabla proporcionada por el propio artículo.	22
Tabla 5. Distribución de tumores de los pacientes del MD ANDERSON Cancer Center Madrid según el sexo. Marzo – Abril 2015.	30
Tabla 6. Indicación de empleo de los fármacos de terapia biológica en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid. Marzo – Abril 2015.....	30
Tabla 7. Valores antropométricos medios de los paciente del MD ANDERSON Cancer Center Madrid. Marzo – Abril 2015.....	32

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentaje de empleo de los fármacos de terapia biológica en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid Marzo – Abril 2015.....	26
Gráfico 2. Porcentaje de pacientes del MD ANDERSON Cancer Center Madrid que presentan cada uno de estos efectos secundarios. Marzo – Abril 2015.....	34
Gráfico 3. % Toxicidades de terapia biológica en pacientes del MD ANDERSON Cancer Center Madrid. Marzo – Abril 2015.	35
Gráfico 4. % de pacientes del MD ANDERSON Cancer Center con efectos metabólicos por la terapia biológica. Marzo – Abril 2015.....	36

1. RESUMEN

La malnutrición es un factor determinante en pacientes oncológicos, siendo considerado como factor pronóstico de la enfermedad. La desnutrición no es causada solo por el tumor, sino que también por los tratamientos recibidos para su cura.

Uno de esos tratamientos es la terapia biológica, también denominada inmunoterapia, la cual no ha sido muy estudiada para determinar el impacto nutricional que conlleva a estos tipos de pacientes.

Debido a la poca información disponible sobre el impacto nutricional de la terapia biológica, se ha decidido hacer este trabajo de campo, recogiendo a 52 pacientes del Hospital de Día del MD Anderson Cancer Center Madrid para valorar su estado nutricional durante el tratamiento.

Se propuso como hipótesis que la terapia biológica produce desnutrición. Como objetivo principal se propuso determinar el impacto nutricional del tratamiento, y como objetivos específicos: determinar la causa de mayor incidencia que genera desnutrición en el empleo de estas terapias y tipología tumoral, determinar qué efectos colaterales afectan al estado nutricional, y determinar los efectos a nivel metabólico. Se determinó que la terapia biológica produce desnutrición proteica aguda, que la causa más incidente es la diarrea, y que todos los pacientes con este tipo de tratamiento sufrían de alguna alteración gastrointestinal.

2. RESUM

La malnutrició és un factor determinant en pacients oncològics, descrit com un factor pronòstic de la malaltia. La desnutrició no es causada exclusivament pel tumor, sinó que també pels tractaments rebuts per la seva cura.

Un d'aquests tractaments és la teràpia biològica, també denominada immunoteràpia, la qual no ha estat molt estudiada per determinar l'impacte nutricional que comporta a aquests tipus de pacients.

Degut a la poca informació disponible sobre l'impacte nutricional de la teràpia biològica, s'ha decidit fer aquest treball de camp, recollint a 52 pacients de l'Hospital de Dia del MD Anderson Cancer Center Madrid per valorar el seu estat nutricional durant el tractament.

Es va proposar com hipòtesi que la teràpia biològica produeix desnutrició. L'objectiu principal que es va proposar va ésser determinar l'impacte nutricional del tractament, i com objectius específics: determinar la causa de major incidència que genera desnutrició, i determinar els efectes a nivell metabòlic. Es va determinar que la teràpia biològica produeix desnutrició proteica aguda, que la causa més incident és la diarrea, i que tots els pacients amb aquest tipus de tractament pateixen alguna alteració gastrointestinal.

3. ABSTRACT

Malnutrition is a decisive factor in patients with cancer and it is considered as a key factor in the disease prognosis. Malnutrition is not only caused by the tumor, but also by the treatments themselves.

One of these treatments is biological therapy, also called immunotherapy, which has not been studied in depth to determine the nutritional impact on these patients.

Due to the scarce information that is available about the nutritional impact of biological therapy a study was carried out on 52 patients of Day's Hospital MD Anderson Cancer Center Madrid to evaluate their nutritional condition during the treatment.

The hypothesis was that the biological therapy produces malnutrition. The main goal was to determine the nutritional impact of the treatment, and the specific goals are the following: to identify the most common causes which generate malnutrition when using these therapies and the tumor typology; to determine which collateral effects affect the nutritional condition; and lastly, to determine the effects at a metabolic level.

It was found that the biological therapy causes acute protein malnutrition, that the most common cause is diarrhea and that all patients receiving this kind of treatment suffered from some sort of gastrointestinal disorder.

4. ANTECEDENTES

4.1 Nutrición y cáncer

La malnutrición, generada por el tumor y los tratamientos asociados, es un factor muy importante que incrementa la mortalidad de estos pacientes, considerado el segundo factor pronóstico de la enfermedad [1]. Los pacientes oncológicos desnutridos tienen estancias hospitalarias más prolongadas, menor respuesta terapéutica y mayores complicaciones derivadas del tratamiento antitumoral. Las causas de desnutrición en pacientes con cáncer están relacionadas con la presencia y extensión del tumor, y con los tratamientos recibidos [2].

La desnutrición del paciente oncológico, como ya se ha mencionado antes, no solo es debido a su enfermedad, sino también a la terapia para su curación [3]. Por estos motivos, la desnutrición en el paciente oncológico puede determinar mucho su pronóstico, y es un parámetro que se debería valorar durante el seguimiento del tratamiento, y prevenir alteraciones en el estado nutricional.

El cáncer es una enfermedad de origen genético caracterizada por la inestabilidad celular sobre el ADN, el cual produce por una proliferación incontrolada de células que adquieren cierta capacidad invasiva que les permite migrar y colonizar otros tejidos y órganos. Es una enfermedad de origen genético caracterizada por la inestabilidad genética que ocasiona múltiples mutaciones, y se puede producir por múltiples factores como factores hereditarios, raciales, étnicos, ambientales, profesionales y alimentarios.

Las células cancerígenas adquieren tres características: invasividad, la cual permite la diseminación a zonas vecinas; la capacidad de inducir angiogénesis, para aportar proteína acopladoras que modifican la estructura celular y para el crecimiento tumoral; y, capacidad metastásica para producir focos tumorales a distancia con capacidad de crecimiento autónomo. Esto supone superar los mecanismos de reparación del DNA, superar el control del ciclo celular y la apoptosis, y superar los sistemas de inmuno-vigilancia y control epigenético [4][5].

La sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en 2014 publicó los cinco principales tumores de mayor incidencia en España en 2012, recogidos en esta tabla:

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

Tabla 1. Tumores más incidentes en España 2014 por sexos. Tabla proporcionada por la SEOM. [6]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 13% del total de muertes en el mundo (7,6 millones en 2008) [7] se deben al cáncer, aumentando a un 14% en 2012 (8,2 millones). En España en el año 2000 era la primera causa de muerte, un 25,6% del total [8].

4.2 Diferencia entre quimioterapia y terapia biológica

La quimioterapia es un tratamiento donde su objetivo es destruir las células que forman el tumor, con la finalidad de reducir o eliminar la enfermedad. En general, la quimioterapia actúa en la fase de división de las células tumoral impidiendo su multiplicación, y destruyéndolas. Los fármacos utilizados para esta tipo de terapia llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, y es ahí donde ejercen su acción, tanto en células malignas como en sanas, ejerciendo un tratamiento sistémico¹. En consecuencia, la quimioterapia puede dañar o destruir algunas células normales, como las que se encuentran en la médula ósea, en el cabello y en el revestimiento del tubo digestivo [9].

En cambio, la terapia biológica usa organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos o versiones producidas en el laboratorio de tales sustancias para tratar enfermedades.

¹ Sistémica, que abarca todo el cuerpo

Es una estrategia terapéutica que cuando se aplica al cáncer tiene como objetivo reparar el daño celular o estimular componentes celulares para responder a la agresión. Algunas terapias biológicas para el cáncer usan vacunas o bacterias para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para que actúe contra las células cancerosas. Nuestro sistema inmunitario es capaz de defenderse de múltiples agresiones, así el sistema linfocitario nos ha introducido la forma de actuar contra las células tumorales. Los glóbulos blancos tienen diferentes estructuras que realizan actividades de defensa, por ejemplo, los linfocitos B producen anticuerpos que atacan a otras células para defenderse, siendo estos los elegidos como base para este tipo de terapia.

Estos tipos de terapias biológicas, los cuales algunas veces también son denominadas popularmente como inmunoterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica, no se apuntan directamente a las células cancerosas. Otras terapias biológicas, como los anticuerpos o segmentos de material genético (ARN o ADN), que son las estudiadas en mi trabajo de final de grado, si se apuntan directamente a la célula afectada. Las terapias biológicas que interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento y evolución de tumores se llaman también terapias dirigidas [10].

La gran diferencia frente a la quimioterapia radica, precisamente, en esta capacidad para defenderse el propio organismo una vez introducido el fármaco con actividad biológica.

4.3 Historia terapia biológica

La terapia biológica tiene sus inicios a comienzos del siglo pasado, con los estudios de Emil von Behring [11][12][13][14] la inmunología ha intentado contribuir a controlar procesos agudos derivados de infecciones bacterianas, como fue el caso de sueros inmunes conteniendo anticuerpos policlonales contra la toxina tetánica y diftérica. Posteriormente, y hasta nuestros tiempos, la utilización de sueros hiperinmunes humanos ha demostrado contribuir a prevenir o disminuir la sintomatología de infecciones virales variadas.

Durante la década 1980-89, con la aparición de los anticuerpos monoclonales, abreviados como mAB, murinos². Un mAB por definición, es un producto de la clonación de linfocito B con una especificidad definida y también única. Pero, se observó que las primeras aplicaciones terapéuticas mostraron que los anticuerpos de los pacientes atacaban a segmentos de los anticuerpos monoclonales de tipo murino. Esta respuesta, conocida como HAMa (human anti-mouse antibodies), producía en el paciente efectos patogénicos expresados en forma de inflamación articular, eritema cutáneo y fallo renal, entre muchos otros efectos secundarios. De este modo, los mAB solo se utilizaron en los campos de diagnóstico clínico, análisis biológico e investigación.

²

La subfamilia de roedores miomorfos Murinae que incluye a los ratones y ratas.

César Milstein y George Köhler [15], galardonados en 1984 con los premios Nobel de Medicina y Fisiología, desarrollaron el método para fusionar los linfocitos B con una célula mieloma³, generando un hibridoma, que es el que conserva tanto la propiedad del linfocito B de producir mAB como la capacidad de la célula de mieloma de replicarse en cultivo, pudiendo mantenerse así, de forma indefinida. Esto ha ayudado al desarrollo de anticuerpos quiméricos (chAb), anticuerpos humanizados (hzAb), y más recientemente, anticuerpos monoclonales completamente humanos (fhAb).

Los chAb contienen dominios variables antígeno-específico, tanto de las cadenas livianas⁴ como de las cadenas pesadas de la molécula de inmunoglobulina, de origen murino, mientras que los dominios constantes son de origen humano.

Los hzAb sólo poseen las regiones CDR⁵ (determinantes de complementariedad) de origen murino, conservando el resto de la molécula las secuencias humanas.

Los fhAb son el resultado de la expresión de genes representativos del repertorio de anticuerpos humanos, los cuales son seleccionados mediante combinación *in vitro* con la moléculas antigénica blanco [17].

³ Tipo de cáncer de la médula ósea que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas. [16]

⁴ Pequeña subunidad polipeptídica de un anticuerpo.

⁵ Regiones hipervariables.

4.4 Mecanismos de acción y usos clínicos de los anticuerpos monoclonales

Los mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales son los siguientes:

1. Bloqueo de la respuesta del acceso de citoquinas, por unión al mediador o a su receptos.
2. Marcadores de células tumorales por unión antígenos específicos, permitiendo la destrucción de la célula por lisis mediada por el mAb.
3. Desencadenan señales intracelulares, inductoras de apoptosis a través de anticuerpos.
4. Transporte de sustancias radioactivas o citostáticas.
5. Potenciación de la respuesta inmune de células T, dirigida contra antígenos tumorales desconocidos.

Los anticuerpos monoclonales tienen muchos usos clínicos, desde vacunas hasta para clínicas cardiovasculares, pero la más importante y el uso más común es para la terapia del cáncer [17]

4.5 Desnutrición y terapia biológica

La incidencia negativa que puede tener la terapia biológica sobre el estado nutricional es la base de este trabajo, pues si bien es conocido los efectos tóxicos por los ensayos clínicos de forma específica de cada uno, no ha podido ser valorada la incidencia de cada uno, o en su conjunto como terapia, en pacientes que reciben estos tratamientos. A demás, no hay muchos trabajos científicos que relacionen este tipo de terapia con el estado nutricional del paciente.

Por motivos de falta de información sobre el impacto nutricional en la terapia biológica, solo he encontrado un artículo como referencia para mi trabajo, el cual es el artículo "*Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer*" [18] realizado por la Universidad de Burgos y de Valladolid, España, en 2014, donde se revisó la literatura indicada así como todas las fichas técnicas de los fármacos incluidos en las distintas familias mediante la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios a Julio de 2013. Se registraron los síntomas y signos clínicos con teórica acción sobre el estado nutricional o metabólico. En la revisión realizada por la Universidad de Burgos y de Valladolid se describen las terapias biológicas con mecanismos de acción selectivos y frecuentemente específicos como una incorporación relativamente reciente al tratamiento; entre las más utilizadas se incluyen: citoquinas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa y de mTOR. Incluyen que, si bien están adecuadamente documentados los efectos adversos nutricionales y metabólicos asociados a la terapia clásica (quimioterapia, radioterapia...), tanto en literatura como en guías clínicas, no ocurre igual con la terapia biológica. Por lo tanto, su objetivo fue revisar la literatura al respecto y detallar de modo organizado los resultados obtenidos.

Se describió la acción específica de cada familia, con sus indicaciones y sus efectos adversos por toxicidad. De los 20 fármacos estudiados en el artículo presento y describo solo los que se estudiaron en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid:

FÁRMACO	INDICACIÓN [18]	IMPACTO NUTRICIONAL (AEMPS) [18]	NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	FECHA DE APROBACIÓN
Trastruzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama metastásico. • Adenocarcinoma gástrico 	<p>Más frecuentes: Diarrea, vómitos y náuseas.</p> <p>Otros: Disminución de peso, anorexia, pancreatitis, dispepsia, sequedad de boca y edema periférico.</p>	Herceptin® [19]	ROCHE REGISTRATION LIMITED [19]	14 de Noviembre del 2000 (en formato polvo) y el 12 de Septiembre del 2013 (en solución inyectable) según la AEMPS. [19]
Pertuzumab	Cáncer de mama metastásico.	Vómitos, estomatitis, náuseas, estreñimiento y dispepsia. Un 48% de los pacientes sufren diarrea.	Perjeta® [20]	ROCHE REGISTRATION LIMITED [20]	12 DE MARZO DEL 2003, según la AEMPS. [20]
Cetuximab	<p>Cáncer colorrectal metastásico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de células 	<p>Alteraciones electrolíticas, hipomagnesemia, hipopotasemia secundaria a diarrea e</p>	Erbitux® [21]	MERCK KGAA [21]	17 de Mayo del 2007 según la AEMPS [21]

	escamosas de cabeza y cuello.	hipocalcemia.			
Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma metastásico de colon y recto. • Cáncer de células renales metastásico. • Cáncer de mama metastásico. • Cáncer de pulmón. • Cáncer avanzado de ovario. 	Perforación intestinal, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal y riesgo de proteinuria.	Avastin® [22]	ROCHE REGISTRATION LIMITED [22]	8 de Febrero del 2005 según la AEMPS.[22]

Tabla 2. Listado y resumen de fármacos empleados en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid para terapia biológica. Marzo – Abril 201

Sus resultados se describieron en forma de tres tablas, una para Indicaciones autorizadas para los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de citoquinas y anticuerpos tumorales, otra para las Indicaciones autorizadas para los fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos de los inhibidores de tirosina quinasa y de los inhibidores del mTOR, y por último, otra para los Efectos nutricionales y metabólicos asociados más frecuentes según el tipo de tratamiento biológico.

Presento las tablas obtenidas por el estudio “Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer”:

<i>Citoquinas</i>	<i>Indicaciones</i>
IFN alfa 2 A	Cáncer de riñón Leucemia mieloide crónica, Linfoma cutáneo de células T, Linfoma no Hodking, Melanoma Sarcoma de Kaposi, Tricoleucemia
IFN alfa 2 B	Leucemia mieloide crónica, Linfoma, Melanoma, Tricoleucemia Mieloma múltiple, Sarcoma de Kaposi Síndrome carcinoide
Interleukina 2	Cáncer de riñón.
<i>Anticuerpos monoclonales</i>	<i>Indicaciones</i>
Rituximab	Linfoma no Hodking, Leucemia linfocítica crónica
Trastruzumab	Cáncer de mama, Cáncer de estómago
Pertuzumab	Cáncer de mama
Cetuximab	Cáncer de colon, cáncer de recto Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
Bevacizumab	Cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario Cáncer de pulmón, cáncer de recto, cáncer de riñón Cáncer de trompas de falopio, Cáncer peritoneal
Panitumumab	Cáncer de colon, cáncer de recto.
Ipilimumab	Melanoma

<i>Inhibidores de tirosin kinasa</i>	<i>Indicaciones</i>
Dasatinib	Leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda.
Erlotinib	Cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de páncreas
Gefitinib	Cáncer de pulmón no microcítico
Imatinib	Tumor del estroma gastrointestinal, Síndrome mielodisplásico
Sunitinib	Leucemias (Ph+)
	Tumores del estroma gastrointestinal, cáncer renal
Sorafenib	Tumor neuroendocrino pancreático
Lapatinib	Cáncer de riñón, cáncer de hígado
Pazopanib	Cáncer de mama
	Cáncer de riñón, Sarcoma
<i>Inhibidores del mTOR</i>	<i>Indicaciones</i>
Temsirolimus	Cáncer de riñón, Linfoma de células del manto
Everolimus	Cáncer de mama, cáncer neuroendocrino de páncreas
	Cáncer de riñón

Tabla 3. Tabla de indicaciones para los fármacos del artículo “*Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer*”. Proporcionada por el mismo artículo [18]

<i>Citoquinas</i>	<i>Efectos nutricionales asociados</i>	<i>Efectos metabólicos asociados</i>
IFN alfa 2 A IFN alfa 2 B Interleukina 2	1,2,3 1,2,3,4,7, mucositis 1,2,3,4, mucositis, disfgia, dispepsia	Hipocalcemia Hiperglucemia, hiperpotasemia, hipo o hipercalcemia, DH
<i>Anticuerpos monoclonales</i>	<i>Efectos nutricionales asociados</i>	<i>Efectos metabólicos asociados</i>
Rituximab Trastuzumab Pertuzumab Cetuximab Bevacizumab Panitumumab Ipilimumab	1,2,3,4,5, 6, 7, disfagia, estomatitis, dispepsia, perforación intestinal 1,2, 3,4,5, pancreatitis, dispepsia, xerostomía 2,4,5,6, estomatitis y dispepsia Mucositis 2,4,5, 6, perforación intestinal, estomatitis, hemorragia rectal 2,4,5, estomatitis, hemorragia rectal, dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico 1,2,4,5,6, hemorragia, enterocolitis o perforación GI y enfermedad por reflujo	Hiperglucemia, aumento de LDH, hipocalcemia, edemas Edema periférico Hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia Proteinuria Hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, DH DH, hipopotasemia, insuficiencia renal, hipotiroidismo
<i>Inhibidores de tirosin kinasa</i>	<i>Efectos nutricionales asociados</i>	<i>Efectos metabólicos asociados</i>
Dasatinib Erlotinib Gefitinib Imatinib	1,2,4,5,mucositis, colitis, gastritis, hemorragia GI y dispepsia 4, perforación intestinal, hemorragia GI 1,2,4,5,xerostomía 1,2,4,5, 7, disgeusia , hemorragia, úlceras digestivas y aftas orales.	Hiperuricemia Proteinuria Edemas, ascitis, hiperuricemia, hiperglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de la función renal e hipotiroidismo en tiroidectomizados en tratamientos sustitutivos con hormonas
Sunitinib	1,2,4,5, 7, mucositis, glosodinia, disgeusia, hemorragia rectal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, aftas bucales, perforación intestinal	Hipotiroidismo
Sorafenib	2,4,5, mucositis, dispepsia, disfagia, perforación intestinal y sarcopenia	Hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, DH, proteinuria, insuficiencia renal
Lapatinib Pazopanib	1,2,4, 1,2,4,5, 7, mucositis, dispepsia, flatulencia y distensión abdominal, disgeusia, hemorragia GI, retroperitoneal, rectal, bucal y esofágica; perforación del intestino grueso, fístula enterocutánea, hematemesis, hematoquecia, perforación de íleon,melenas y pancreatitis.	Proteinuria y edemas, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo
Temsirolimus	1,2,4,5,6,7, mucositis, hemorragias GI, gastritis, disfagia, disgeusia distensión abdominal, estomatitis aftosa	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, DH, edemas
Everolimus	1, 2,4,5,7,mucositis, estomatitis, disfagia, dispepsia, xerostomía	Hiperglucemia, Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, DH, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia

1. Anorexia; 2. Náuseas; 3. Pérdida de Peso; 4. Diarrea; 5. Vómitos; 6. Estreñimiento; 7. Dolor abdominal; DH = Deshidratación, GI = Gastrointestinal.

Tabla 4. Resultados del artículo “Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer”. Resultados de efectos nutricionales y metabólicos adversos. Tabla proporcionada por el propio artículo. [18]

Sus conclusiones fueron que los posibles efectos secundarios asociados a terapias biológicas son múltiples y aparecen con diferente frecuencia y gravedad. Es importante al utilizarlas conocer el impacto nutricional y metabólico que pueden presentar, para su prevención y tratamiento [18].

Este estudio fue la base para empezar mi trabajo, ya que a partir de aquí formulé yo mis tablas, cuestionarios y requisitos para mis encuestas y criterios.

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A causa de la poca información existente sobre el impacto nutricional que ocasiona la terapia biológica, se ha decidido hacer el siguiente trabajo, pues es necesario prevenir la desnutrición por el incremento de morbilidad que ocasiona, para mejorar la eficacia del tratamiento y su calidad de vida.

La base de los tratamientos con anticuerpos monoclonales se encuentra en el desarrollo y aplicación de la biología molecular del cáncer [23]. Desde el punto de vista oncológico es un gran avance, sin embargo, la toxicidad que produce este tratamiento es alta y más aguda ya que interviene sobre vías bioquímicas y metabólicas que afectan a las células y su sistema de replicación y/o comunicación. En el caso del estado nutricional se ve afectado por múltiples vías de forma progresiva. Muchos pacientes reciben estos tratamientos en consolidación o como 2ª línea, con lo cual, muchos de ellos ya parten de un estado nutricional deficitario.

El trabajo se decidió hacer en el Hospital oncológico MD Anderson Cancer Center Madrid, ya que es un hospital monográfico dedicado al campo de la oncología, y uno de los pocos hospitales donde se realiza la terapia biológica con anticuerpos monoclonales. El hospital dispone una unidad de Nutrición Clínica y Dietética, que me ha permitido desarrollar el estudio bajo la tutorización de su responsable, Pedro J. Robledo, la cual se dedica a la evaluación nutricional de los pacientes durante todo su seguimiento.

La hipótesis del trabajo es que la terapia biológica, como he podido documentarme, produce desnutrición en pacientes oncológicos. Por lo tanto, el objetivo principal del trabajo es determinar el impacto que produce la terapia biológica sobre el estado nutricional, concretamente de los anticuerpos monoclonales descritos anteriormente.

Los objetivos específicos son:

1. Determinar la causa de mayor incidencia que genera desnutrición en el empleo de estas terapias y tipología tumoral
2. Determinar qué efectos colaterales afectan al estado nutricional.
3. Determinar los efectos a nivel metabólico.

6. METODOLOGÍA

Se seleccionaron 52 pacientes en el período de Marzo y Abril, que acudían al Hospital de Día del MD Anderson Cancer Center Madrid, para recibir el tratamiento con terapia biológica, concretamente con anticuerpos monoclonales. De los 52 pacientes, 47 fueron mujeres y 5 fueron hombres.

El 57,69% se encuentran en tratamiento con Bevacizumab. Le sigue el Trastuzumab, con el 15,38% y también en combinación con Pertuzumab. Por último, se presenta Cetuximab con el 7,69% de los pacientes, y Pertuzumab con 3,84%.

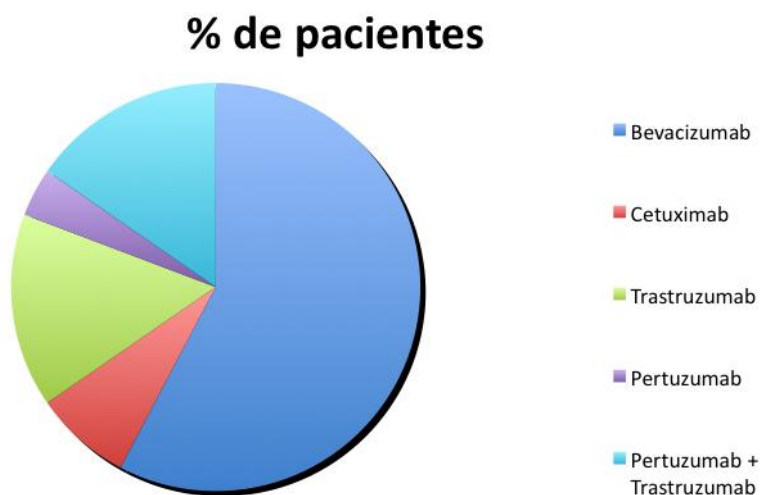


Gráfico 1. Porcentaje de empleo de los fármacos de terapia biológica en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid Marzo – Abril 2015

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes del MD ANDERSON en tratamiento actual con terapia biológica, de cualquier sexo y edad. Su diagnóstico debía ser de cáncer.

Los criterios de exclusión: pacientes que hayan finalizado con su tratamiento en el momento del estudio, pacientes que no pudieran definir de manera exacta sus efectos adversos, y pacientes donde sus resultados fueran inconcluyentes.

El procedimiento consistió en recoger información sobre el estado nutricional actual de los pacientes, mediante un MNA modificado [ejemplo en anexo 1], y parámetros antropométricos y biológicos. Previamente se informaba al paciente de los motivos por los cuales se recogían los datos, solicitando su autorización para ello. El procedimiento se hizo en la unidad de Hospital de Día del MD Anderson Cancer Center Madrid, que es donde los pacientes recibían el tratamiento.

En la valoración nutricional se recogían datos antropométricos como: peso actual, peso habitual, peso ideal, % peso ideal, % peso habitual, pliegue tricípital, perímetro braquial, circunferencia muscular del brazo, altura, IMC e índice cintura/cadera. Posteriormente, se recogían datos dietéticos: número de comidas durante el día, alergias alimentarias, aversiones alimentarias, suplementos posteriores y actuales, y si sufrían de atracones. Para finalizar se les preguntaba por efectos adversos, inmediatos y tardíos, que sufriesen con el tratamiento de terapia biológica. Adjunto en anexos la tabla con el formulario y los parámetros utilizados [anexo 2].

Una vez recogida la información, se procesaba y se recogía información complementaria de su historial clínico.

Toda esta información fue tabulada mediante un programa informático (hoja Excel 2007) [anexo 3]

7. RESULTADOS

7.1 Clasificación de los pacientes por sexo y tumor

De acuerdo con los datos obtenidos, los 52 pacientes se clasifican en:

Sexo	Número de pacientes		Tipología de cáncer
Mujer	47	23	Cáncer de mama
		7	Cáncer de mama con mtx ósea y/o pulmonar
		8	Cáncer ovario
		2	Cáncer ovario por carcinomatosis peritoneal
		2	Cáncer de colon
		1	Tumor glótico
		1	Cáncer mediastino
		1	Carcinoma queratinizante lengua
		1	Cáncer de pulmón
		1	Carcinoma pleural
Hombre	5	3	Cáncer de colon

1	Cáncer de laringe
1	Cáncer de esófago

Tabla 5. Distribución de tumores de los pacientes del MD ANDERSON Cancer Center Madrid según el sexo. Marzo – Abril 2015.

7.2 Clasificación de los fármacos empleados según su indicación

Los fármacos en el MD ANDERSON fueron indicados para:

FÁRMACO	INDICACIÓN EN EL ESTUDIO
Bevacizumab	Cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon y cáncer de pulmón.
Trastruzumab	Cáncer de esófago y cáncer de mama.
Cetuximab	Tumor glótico, cáncer de colon, cáncer de laringe y carcinoma queratinizante en lengua.
Pertuzumab	Cáncer de mama.
Pertuzumab + trastruzumab	Cáncer de mama

Tabla 6. Indicación de empleo de los fármacos de terapia biológica en el MD ANDERSON Cancer Center Madrid. Marzo – Abril 2015

Según lo que se ha observado en este tiempo de seguimiento, la mayoría pacientes a la cuales se les han hecho seguimiento llevaban ciclos de tratamiento avanzados, de hecho muchos de ellos llevaban el tratamiento como mantenimiento, y 43 de las 52 personas eran su segunda línea. Mientras que una minoría, 7 de 52 eran su tercera línea, solo 1 persona recibía el tratamiento como primera línea, y solo 1 paciente como cuarta línea. Hay que destacar que todas las personas reciben o han recibido la terapia biológica con quimioterapia adyuvante, a excepción de las personas que llevaban el tratamiento como mantenimiento.

En este tiempo también se ha observado que la mayoría de las pacientes tenían prescripción de suplementos minerales y/o vitamínicos específicos. Muchos de ellos calcio y vitamina D previos como tratamiento de la descalcificación ósea, a veces en conjunto y otras por separado. También destacan los suplementos de Omega-3, y suplementos calórico-proteicos. Otro dato observado son las múltiples aversiones alimentarias y rechazo específico a alimentos coincidentes desde el inicio del tratamiento, muy similares, como pueden ser: vino, cerveza, tomate, picante, y muchos alimentos ácidos. También la mayoría de pacientes, desde el inicio del tratamiento, han declarado sufrir de atracones y ansiedad por la comida, utilizando alimentos cuya base son azúcares simples (chocolates, pasteles...).

7.3 Valores antropométricos medios

Los valores medios antropométricos fueron:

Altura	161,73 cm
Peso	65,75
IMC	24,51
% PI⁶	110%
PTC⁷	16,64
PB⁸	28,31
CMB⁹	27,86
Índice cintura/cadera	0,86

Tabla 7. Valores antropométricos medios de los paciente del MD ANDERSON Cancer Center Madrid. Marzo – Abril 2015.

⁶ Porcentaje de peso ideal.

⁷ Pliegue Tricipital.

⁸ Perímetro braquial.

⁹ Circunferencia muscular del brazo.

Por lo tanto, la media de los pacientes presentan sobrepeso, la mayoría de los pacientes con sobrepeso eran de cáncer de mama, con una masa grasa correcta, una masa muscular un poco elevada y un índice cintura/cadera elevado, este último dato nos indica grasa abdominal elevada, y por lo riesgo cardiovascular.

En cuanto a la pérdida y ganancia de peso, 19 de los 52 pacientes han sufrido una media de pérdida de peso del 8,92%, 9 de los 52 pacientes no han sufrido cambios, y, por último, 24 de los 52 pacientes han aumentado de peso un 8%. La pérdida ponderal y la ganancia ponderal en la mayoría de los casos no superan el 9%, en el caso de la ganancia ponderal esta vinculada habitualmente a componente edematoso y no siempre a aumento de grasa. Y en el caso de la pérdida, fundamentalmente muscular y esta masa magra.

En el tiempo de seguimiento, de los pacientes se han contabilizado los efectos secundarios directos, efectos secundarios indirectos (toxicidades) y los efectos metabólicos, que pueden afectar al estado nutricional. Los resultados han sido los siguientes.

7.4 Efectos secundarios directos

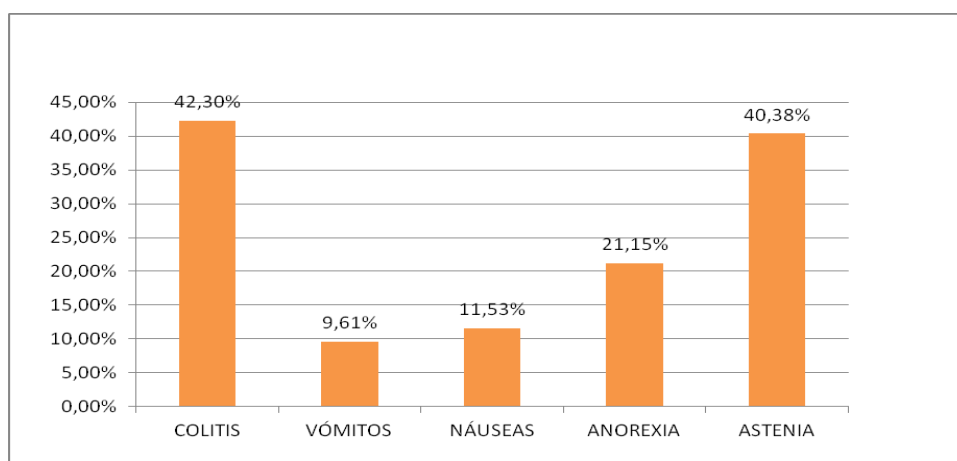


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes del MD ANDERSON Cancer Center Madrid que presentan cada uno de estos efectos secundarios. Marzo – Abril 2015.

Como se puede observar, el 42,3% de los pacientes presentan colitis durante el tratamiento, siendo este el efecto principal que se produce con el tratamiento de terapia biológica. El segundo efecto secundario importante presente en los pacientes es astenia con un 40,38%. Les siguen los siguientes efectos con sus respectivos porcentajes: anorexia, 21,15%; náuseas, 11,53%; vómitos, 9,61%.

7.5 Porcentaje de toxicidades según las afectaciones

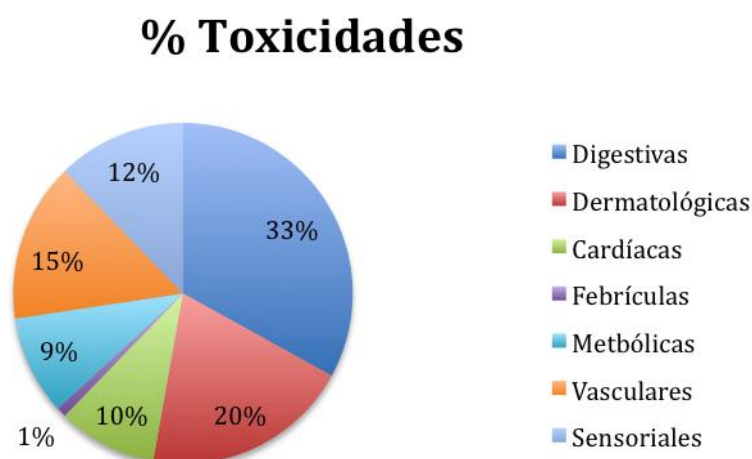


Gráfico 3. % Toxicidades de terapia biológica en pacientes del MD ANDERSON Cancer Center Madrid. Marzo – Abril 2015.

Como se puede observar en la gráfica, el 33% de las toxicidades son de afectación digestiva, siendo estas las de mayor incidencia. Dentro de las afectaciones digestivas se incluyen: aftas orales, reflujo, esofagitis, hernia, gastroparesia, gastritis, dolor abdominal, distensión abdominal, mucositis, estreñimiento, flatulencias, suboclusiones y fisura anal. Dentro de este grupo, las de mayor incidencia son las flatulencias (38,46%), seguido del reflujo (23,07%), distensión abdominal (21,15%), dolor abdominal (13,46%) y gastroparesia (19,23%).

Una segunda afectación importante es las toxicidades dermatológicas, donde se incluyen piel seca (28,84%), uñas quebradizas (28,84%) y eczemas (7,69%).

Hay que destacar la importancia de las afectaciones sensoriales, ya que junto las afectaciones digestivas, son las que pueden generar más desnutrición. Las afectaciones sensoriales consideradas por nuestra parte dentro del estudio han sido: disgeusia (23,07%) y xerostomía (7,69%). Dos efectos que causan inapetencia por los alimentos, y por lo tanto, disminución del apetito.

7.6 Porcentaje de pacientes según los efectos metabólicos

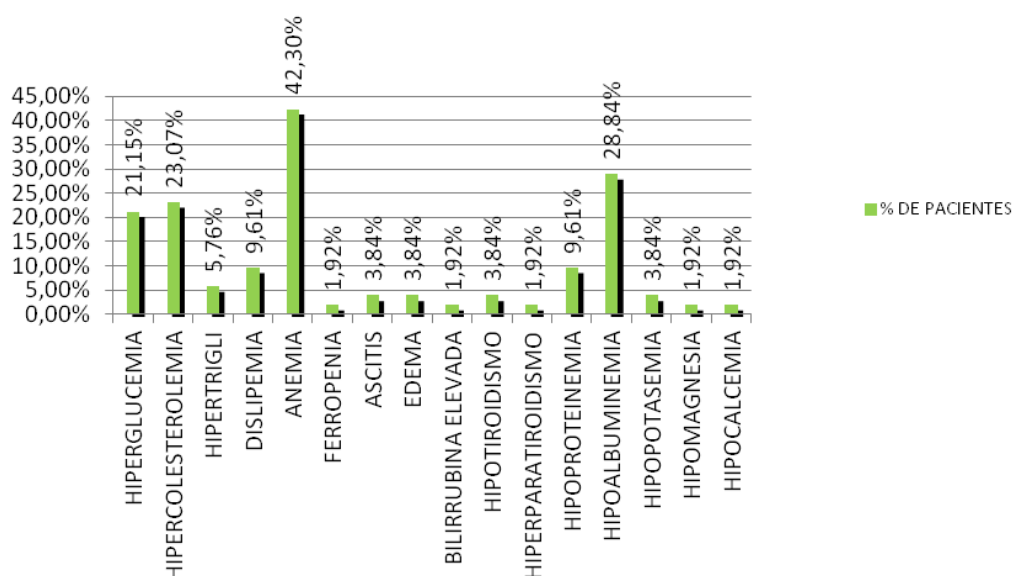


Gráfico 4. % de pacientes del MD ANDERSON Cancer Center con efectos metabólicos por la terapia biológica. Marzo – Abril 2015.

Por último, los resultados de los efectos metabólicos demuestran que el 42,30% de los pacientes sufren de anemia durante el tratamiento no siempre achacable al Tratamiento, y causado por el mismo. A más a más, el segundo efecto metabólico más importante es la hipoalbuminemia, con un 28,84% de los pacientes. Durante el seguimiento se ha observado también un importante porcentaje de hiperglucemias (21,15%), y de alteraciones del perfil lipídico. En esta última, la principal alteración es la hipercolesterolemia, con un 23,07% de los pacientes afectados.

Hay que añadir que 10 de los 52 pacientes tienen hipertensión provocada por el tratamiento con terapia biológica.

8. DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos obtenidos del estudio se puede decir que los pacientes que han sido tratados con anticuerpos monoclonales de terapia biológica, presentan desnutrición que en muchos casos se agrava con persistencia de sintomatología.

Los efectos secundarios de mayor incidencia son la diarrea y la astenia, la toxicidad más prevalente es de afectación gástrica, y los efectos metabólicos asociados a la desnutrición más importantes son la anemia, la hipoalbuminemia, la hipercolesterolemia y la hipertensión. En el estudio “Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer” de la Universidad de Burgos [18] y el artículo “*Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*” [24] corroboran que existe una desnutrición asociada a estos tratamientos, con una incidencia muy alta de diarrea, pero este impacto nutricional no siempre es evaluado.

El trabajo científico publicado “*Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*” [24] describe varias teorías sobre el efecto adverso de la diarrea. Una teoría postulada en el artículo propone que, en la mucosa gastrointestinal el EGFR, un receptor del factor de crecimiento epidérmico, se encuentra sobre expresado, generando una desregulación del cloruro intestinal, aumentando su producción. Estos fármacos podrían bloquear esa vía de regulación, aumentando la secreción de cloruro, lo que induciría a diarrea. Otra teoría postulada es que estos fármacos inhiben la señalización de EGFR, lo que lleva a una reducción del crecimiento epidérmico, y alteran la cicatrización del epitelio intestinal, causando atrofia de la mucosa, lo

que provoca diarrea. También se ha sugerido la posibilidad de que la causa sea una combinación de ambas teorías.

Como consecuencia de la diarrea, se genera deshidratación, la cual puede llegar a insuficiencia renal. A más a más, las afectaciones gástricas y afectaciones sensoriales ayudan a que el paciente pierda el apetito, y se llegue a la astenia durante el tratamiento. Esta falta de apetito y de astenia contribuye a la aparición de desnutrición observada en este tipo de pacientes.

Hay que destacar que los AC monoclonales, provocan efectos colaterales importantes. En este estudio se ha tratado de constatar la existencia de los mismos, describir la incidencia y definir su impacto sobre el estado nutricional. Las afectaciones gástricas de mayor incidencia determinadas son: estreñimiento, gastroparesia, reflujo, flatulencias, distensión abdominal, dolor abdominal, mucositis, aftas orales, suboclusiones, gastritis, fisura anal, esofagitis y hernia. Estas afectaciones podrían parecer de menor grado y sin importancia, pero existen referencias de que los pacientes con AC monoclonales pueden llegar a padecer perforación intestinal, empeorando su pronóstico[18] [25]. Lo que más llama la atención es que todos los pacientes sufren algún tipo de afectación gástrica, independientemente de su diagnóstico, por lo tanto, puedo confirmar que es el tratamiento con terapia biológica el que provoca estas afectaciones.

Con el seguimiento de este estudio, se afirma que el tratamiento produce anemia y hipoalbuminemia, factores principales de la desnutrición, deben de ser prevenida y controlada para que no evolucione a mayor e incremente el riesgo de vida del paciente o cause la supresión del tratamiento. La dieta, es decir, el déficit de ingesta, no siempre es la solución una vez que se ha producido la anemia como causa de la toxicidad de los tratamientos, y normalmente se corrige con transfusiones o Fe intravenoso.

Es conocido otros efectos tóxicos del tratamiento que tienen incidencia sobre el estado nutricional, como es la hipertensión y la dislipemia asociada. Estas alteraciones generan un alto riesgo cardiovascular, por este motivo es necesario ajustar la dieta para disminuir el riesgo asociado. Esta clínica ya se ha observado en algunos pacientes, como ictus, problemas cardíacos, etc.

Parece contradictorio, según los resultados, que en algunos casos los pacientes presenten aumento de peso, tengan una masa muscular algo elevada, y padezcan desnutrición aguda proteica. Eso es debido a que el incremento de peso es por aumento de volumen líquido, es decir, edemas. Lo que produce el tratamiento, conjuntamente con la sarcopenia típica de la edad, es desnutrición proteica aguda, a causa de que hay un efecto de lisi tumoral que afecta a las proteínas séricas [26] [27]. Si esta desnutrición aguda no es controlada puede llegar a ser crónica, y de difícil recuperación.

En los datos obtenidos se han encontrado mayor número de pacientes obesas dentro del grupo, sobretudo en mujeres con cáncer de mama y de ovario, ya que se encontraban previamente en tratamiento adyuvante antiestrogénico lo que

produce un bloqueo estrogénico, provocando un déficit de aromatización de los lípidos, lo cual dificulta su eliminación. Eso explica porque estas pacientes tienden a la hipercolesterolemia, a la hipertensión y a la ganancia de peso, que es por el bloqueo de estrógenos. [28] [29]

Por lo tanto, considero que se debería ofrecer un soporte nutricional temprano, previo al tratamiento con terapia biológica, y con determinación de parámetros para detectar las afectaciones de forma temprana.

Una de las conclusiones de este estudio es que no se aplica una intervención de soporte nutricional de forma temprana, tal vez porque no se considera que la desnutrición sea tan grave como es, y/o porque la secuencia del tratamiento es demasiado larga y los pacientes se muestran clínicamente estables, pasando por alto su estado nutricional.

Ofreciendo soporte nutricional al inicio, se podría disminuir los efectos, que no solo afectan a nivel nutricional, sino también a nivel cardiovascular y psicológico, dos factores muy importantes. Muchos de los pacientes, sobre todo mujeres, refieren de astenia y que su vida cotidiana ya no es la misma, por lo que muchas sufren de depresión, y eso empeora su estado nutricional.

Para concluir, considero que a la vista de los datos recogidos es necesario adecuar el soporte nutricional para estos pacientes, con estos tipos de tratamiento, de forma individualizada y de forma temprana. A más a más, se debería ajustar la pauta de suplementos dietéticos, acorde con las necesidades

específicas de macronutrientes y micronutrientes, y no esperar a que el paciente tome cualquier suplemento sin objetivo alguno.

Hay que recordar que para un paciente oncológico su vida cambia drásticamente desde el momento en que es diagnosticado. Y, su estado psicosocial también se ve influido, no solo por la enfermedad ni el tratamiento, sino que también por el mal estado nutricional en el que se pueden llegar a encontrar. Eran muchos los pacientes que me informaban que su falta de apetito, les derivaba en cansancio, y que debido a su estado no podían llevar su vida cotidiana. Los D-N podemos ofrecer un soporte nutricional que permita una mayor eficacia del tratamiento disminuyendo el riesgo y generando una mejor calidad de vida, y servirles como un apoyo psicológico y de bien estar.

9. CONCLUSIONES

- La terapia biológica produce un impacto severo sobre el estado nutricional del paciente, provocando desnutrición proteico-energética.
- En el grupo de pacientes estudiados, se ha determinado que la diarrea es la causa de mayor incidencia que genera desnutrición. Esta diarrea conlleva a deshidratación, lo que influye a la aparición de falta de apetito y astenia. Esta diarrea es provocada por la alteración que produce el fármaco en el receptor EGFR del epitelio intestinal.
- Como efectos colaterales, la toxicidad más importante que se ha observado son las afectaciones digestivas donde se incluyen: estreñimiento, gastroparesia, reflujo, flatulencias, distensión abdominal, dolor abdominal, mucositis, aftas orales, suboclusiones, gastritis, fisura anal, esofagitis y hernia.
- A nivel metabólico se ha observado, a través de las analíticas, que muchos pacientes presentaban diferentes niveles séricos de patrones metabólicos por debajo de la normalidad como anemia y la hipoalbuminemia, y por encima de la normalidad como la hipercolesterolemia y la hipertensión. Todos ellos son cofactores de desnutrición.

10. BIBLIOGRAFIA

- [1] CEREZO, L.. Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. *Oncología (Barc.)* [online]. 2005, vol.28, n.3, pp. 23-28. ISSN 0378-4835.
- [2] C. Belda-Iniesta, J. de Castro Carpeño, E. Casado Saenz y M. González Baró. Capítulo III Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Malnutrición y enfermedad neoplásica. Pp 35-42.
- [3] GARCIA-LUNA, P. P.; PAREJO CAMPOS, J. y PEREIRA CUNILL, J. L.. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr. Hosp.* [online]. 2006, vol.21, suppl.3, pp. 10-16. ISSN 0212-1611.
- [4] Información disponible en la página web:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001289.htm>
- [5] Información disponible en la página web:
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>
- [6] Información disponible en el informe de prensa de la SEOM 2014, pp 6:
<http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014>
- [7] Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Nota Descriptiva, Febrero 2013. (Sede Web). Disponible en
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.]

[8] Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. La Situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.

[9] Información disponible en la página web:
<http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/fragmentado/quimioterapia-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-intro>

[10] Información disponible en la página web:
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas>

[11] Behring, E.; Kitasato, S., Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren, Dtsch. med. Wschr., 1890; 16: 1113-1114, 1145-1148.

[12] Behring, E.; Kitasato, S., Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Leipzig, G. Thieme, 1893.

[13] Behring, E., Die Behandlung der Diphtherie mit Diphtherieheilserum, Dtsch. med. Wschr., 1893; 19: 543-47; 1894; 20: 645-46.

[14] Behring, E., Ueber ein neues Diphtherieschutzmittel, Dtsch. med. Wschr., 1913; 39: 873-76; 1914; 40: 1139.

[15] Köhler, G., y C. Milstein. [Continuous cultures of fused cells secreting antibody of determined specificity](#). *Nature* 1975; 256: 495-7

[16] Consulta en página web de la Asociación de Linfoma, Mieloma y Leucemia:
<http://www.aeal.es/index.php/ique-es-el-mieloma>

- [17] Juan C Aguilón G, Juan Contreras L, Andrés Dotte G, Andrea Cruzat C, Diego Catalán M, Lorena Salazar A, María Carmen Molina S, Julia Guerrero P, Mercedes López N, Lilian Soto S, Flavio Salazar-Onfray, Miguel Cuchacovich T. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI: Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. Rev Méd Chile 2003; 131: 1445-1453
- [18] Alonso Castellanos S, Soto Célix M, Alonso Galarreta J, del Riego Valledor A, y Miján de la Torre A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. Nutr Hosp. 2014;29(2): 259-268
- [19] Ficha técnica de Trastuzumab. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- [20] Ficha técnica Pertuzumab. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- [21] Ficha técnica Cetuximab. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- [22] Ficha técnica Bevacizumab. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.
- [23] R.E. Martell, D. Sermer, K. Getz, K.I. Kaitin. Oncology Drugs Development and approval of Systemic Anticancer Therapy by the US Food and Drug Administration. The oncologist. 2013. pp 104 – 111.

[24] V. Hirsh md, N. Blais md msc, R. Burkes md, S. Verma md, K. Croitoru. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Curr Oncol, Vol. 21, pp. 329-336.

[25] Pedro José Robledo Saenz, Beatriz Santamaría Jaramillo, Pilar Zamora Auñón. Tema 13. Efectos nutricionales de los tratamientos antineoplásicos: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y otras terapias biológicas. Madrid, España.

[26] González Barón M. Oncología Clínica. Libro Ed Momento medico. Panamericana, 2010.

[27] Argiles JM; Busquet S. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica Nutr.Hosp. 2006, 21:38-45

[28] Dra. Erika Jeancarla Rocabado Urquieta - Medico Familiar. Dra. Mabel Ivone Rocha Soria - Medico Familiar. Dr. Christian Mauricio Rivera Rojas - Medico General. Dra. Martha Morales Clavijo- Medico Familiar /Docente Medicina Familiar UMSS/CNS. SÍNDROME METABÓLICO EN LA MENOPAUSIA (reactualización). Revista boliviana. Sitio web: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rmcba/v18n28/v18n28a14.pdf>.

[29] J. A. Amado y J. Flórez. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. Enlace web: http://www.hvil.sld.cu/bvs/archivos/641_50hormonas%20sexuales%20estrogenos,%20gestagenos,%20androgenos.pdf

11. **ANEXOS**

11.1. ANEXO 1

**EJEMPLO DEL INFORME DEL ESTADO DIETÉTICO NUTRICIONAL
EN TERAPIA BIOLÓGICA**

Datos personales

Nombre: X Apellidos: X Edad: 63

Datos del tratamiento

Diagnóstico: Ca de mama Dx + Mtx ósea

Fármaco: Trastruzumab + Pertuzumab (desde el 2012) Ciclo: 45

AP: Hiperparatiroidismo subclínico. BMN protóxico (Bocio multinodular pretóxico -> aumento de los anticuerpos). Refiere que con la QT aumento de peso, y que con TB ha bajado. En su tto se incluye **cortisonas**.

Exploración antropométrica

Peso Actual: 63 kg Peso Habitual: 63kg IMC: 24,60 **NORMAL**

Peso ideal: 56 kg Talla: 160 cm I c/c: 89/106 = 0,83 **RIESGO CV**

% PI: 112,5 % **SOBREPESO** % PH: 100% **NORMAL**

Pliegue Tricipital: 21mm **ELEVADA MASA GRASA**

Perímetro Braquial: 25cm CMB: 24,34 **NORMAL**

Observaciones antropométricas: La paciente presenta sobrepeso con más proporción grasa. Hay que considerar la posibilidad de edemas.

Anamnesis dietética

Nº comidas día: 3 (por falta de hambre)

Aversiones: No

Alergias alimentarias: No

Atracones: Si, por cortisona.

Suplementos previos: SI NO Dosis: Producto:

Suplementos actuales: SI NO Dosis: Producto: Vitaminas
vegetales B50.

Parámetros biológicos

	1era valoración	2da valoración	3era valoración
Hemoglobina			
Leucocitos/linfocitos			
Albúmina (gr/dl)			
ColT	245		
HDL			
VDL			
Tgl	195		

Ferritina				
Transferrina				
Urea				
Creatinina				
Vitamina B12				
Vitamina D3				
Ca				
K				
Mg				
Glucosa		221		
Hormona T3				
Hormona T4				
TSH				
Orina	l/dia			
	Prot			

Observaciones: La paciente presenta hiperglucemia y dislipemia.

Efectos adversos nutricionales

	1era valoración (05/03/2015)	2da valoración	3era valoración
Astenia	X		
Anorexia	X		
Náuseas			
Pérdida de peso	NO		
Diarrea/Colitis	X (por pertu)		
Vómitos			
Estreñimiento			
Dolor abdominal			
Distensión abdominal			
Deshidratación			
Gastrointestinal			
Mucositis			
Disfagia			
Dispepsia			
Estomatitis			
Perforación intestinal			



Perforación íleon			
Pancreatitis			
Xerostomía			
Reflujo Gastroesofágico			
Enterocolitis			
Disgeusia			
Gastritis			
Úlceras digestivas			
Aftas orales			
Sarcopenia			
Flatulencia			
Retroperitoneal			
Hemorragia bucal			
Hemorragia rectal			
Hemorragia esofágica			
Fístula enterocutánea			
Hematemesis			
Hematoquecia			
Melenas			
Estomatitis aftosa			

Observaciones extras: La paciente refiere de piel seca.

Efectos metabólicos adversos

	1era valoración	2da valoración	3era valoración
Hipocalcemia			
Hipercalcemia			
Hipoglucemia			
Hiperoglucemia			
Hipopotasemia			
Hiperpotasemia			
Deshidratación			
Aumento LDL			
Edemas			
Edema periférico			
Ascitis			
Hipomagnesia			
Proteinuria			
Hipofosfatemia			
Insuficiencia renal			
Hiperparatiroidismo	X (AP)		
Hipotiroidismo			
Hiperuricemia			
Hiponatremia			



Trabajo fin de grado NHD

Universitat de Lleida

Marta Salazar González

Hipernatremia			
Hipercolesterolemia			
Hipertrigliceridemia			
Hiperlipidemia			

11.2. ANEXO 2

Formulario utilizado para la antropometría:

Peso Ideal (Peso de Broca)	H: Talla - 100 M: Talla - 104
%Peso ideal	(Peso actual / Peso ideal) x 100
% Peso habitual	(Peso actual/ Peso habitual) x 100
IMC	Peso (Kg) / Talla (m) ²
CMB	Perímetro brazo (cm) - (pliegue brazo (cm) x 3,14)
Índice cintura-cadera	Perímetro cintura - perímetro cadera

Parámetros nutricionales habitualmente usados en clínica.

	Normal	Desnutrición Leve	Desnutrición Moderada	Desnutrición Grave
% Peso H	110-90	89-80	79-70	< 70
PB* (cm) H	29,3-26,3	26,2-23,4	23,3-20,5	< 20,5
M	28,5-25,7	25,6-22,8	22,7-20,0	< 20,0
PCT* (mm) H	13,7-11,3	11,2-10,0	9,9-8,8	< 8,8
M	18,1-14,9	14,8-13,2	13,1-11,6	< 11,6
CMB* (cm) H	27,8-22,8	22,7-20,2	20,1-17,7	< 17,7
M	25,5-20,9	20,8-18,6	18,5-16,2	< 16,2
Albumina (g/dL)	5-3,5	3,4-2,5	2,4-2,0	< 2,0
Prealbumina (g/L)	0,40-0,15	14-12	11-10	< 10
N ₂ Ureico (g/día)	Normal	Hipercatabolismo Leve 8,1-12	Hipercatabolismo Moderado 12,1-15	Hipercatabolismo Grave > 15
Linfocitos (mm ³)	Normal 2500-1500	Inmunodepresión Leve 1499-1000	Inmunodepresión Moderada 999-800	Inmunodepresión Grave < 800
Índice de Bristian	No estrés de -5 a 0	Estrés Leve de 0,1 a +3	Estrés Moderado de +3,1 a +5	Estrés Grave > a +5
% Peso I	Desnutrición grave < 70	Desnutrición moderada 70-79	Desnutrición leve 80-90	Normal 91-110
IMC**	< 16	16-16,9	17-18,5	18,5-25
				Sobrepeso 111-120
				Obesidad > 120

(*) Cálculos a partir de las tablas de Alastrue, 1982. (**) Según la SEEDO, 2000.

11.3. ANEXO 3